



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 42 06 233 C 1

⑤1 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
A 61 K 35/78

②1 Aktenzeichen: P 42 06 233.0-41  
②2 Anmeldetag: 28. 2. 92  
④3 Offenlegungstag: —  
④5 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 4. 3. 93

DE 42 06 233 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:

Schaper & Brümmer GmbH & Co KG, 3320  
Salzgitter, DE

⑦4 Vertreter:

Gramm, W., Prof.Dipl.-Ing.; Lins, E., Dipl.-Phys. Dr.  
jur., Pat.-Anwälte, 3300 Braunschweig

⑦2 Erfinder:

Bielenberg, Gerhard Wilhelm, Dr.med.vet., 3220  
Alfeld, DE; Willigmann, Ingo, Dr.rer.nat., 3380  
Goslar, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

HOPPE, H.H.: Drogenkunde, Bd. 1, Angiospermen, 8.  
Aufl., W. de Gruyter, Berlin 1975, S. 159;

⑤4 Verwendung eines Extraktes aus Bellis perennis

⑤7 Extrakt aus Bellis perennis hat eine pharmakologische  
Wirksamkeit bei der Behandlung und/oder Vorbeugung  
einer Hypoxie, insbesondere verursacht durch eine Ischä-  
mie.

DE 42 06 233 C 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Verwendung eines Extraktes aus *Bellis perennis*.

Extrakte aus der Asteracee *Bellis perennis* L. (Synonyme: Gänseblümchen, Maßliebchen) werden in der Volksheilkunde bei Verstauchungen, Prellungen, Furunkulose und Ekzemen eingesetzt. Seltener Indikationen sind Katharrhe der Atemwege, Hautkrankheiten und Leberleiden sowie ggfs. Arteriosklerose (P. und E. Schönfelder, Kosmos-Heilpflanzenführer, ISBN 3-440-05854-9; G. Madaus, Biologische Heilmittel, Abteilung Heilpflanzen, Band I, Thieme Verlag, 1938; H. A. Hoppe, Drogenkunde Band 1 Angiospermen, 8. Auflage 1975).

Weiterhin sind für Triterpenglykoside aus *Bellis perennis* antimykotische Eigenschaften nachgewiesen worden (Bader G. et al., Pharmazie 45: 618–620, 1990).

Erfindungsgemäß wird ein Extrakt aus *Bellis perennis* zur Behandlung einer Hypoxie, insbesondere einer durch Ischämie verursachten Hypoxie, verwendet.

Der Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß Extrakte aus *Bellis perennis* neuroprotektive Eigenschaften aufweisen. Die Extrakte können daher sinnvoll in der Prophylaxe und Therapie von Krankheitszuständen eingesetzt werden, die mit einer insbesondere zerebralen Ischämie und/oder einer Hypoxie einhergehen. Solche Krankheitszustände können infolge eines Herzstillstandes, eines Schlaganfalles, einer Multi-Infarkt-Demenz sowie als perinatale Hypoxie oder intraoperative Ischämie/Hypoxie auftreten.

Durch die Verabfolgung einer wirksamen, nicht toxischen Menge des Extraktes aus *Bellis perennis* können daher Krankheitszustände, die mit einer insbesondere zerebralen Ischämie und/oder Hypoxie einhergehen, bei Säugetieren, insbesondere bei Menschen, behandelt werden.

Die Extrakt Herstellung kann durch Mazeration, Perkolation, Soxhletierung, Dekoktion und andere zur Extraktion geeignete Verfahren erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Extraktion durch Mazeration oder Perkolation.

Die Extraktion kann beispielsweise mit gebräuchlichen Extraktionsmitteln wie Wasser, Alkohole, halogenierte Kohlenwasserstoffe, CO<sub>2</sub> erfolgen. Bevorzugt sind Alkohol-Wasser-Gemische, vorzugsweise Gemische aus Wasser und Äthylalkohol oder Methylalkohol mit 10–50% Alkoholanteil, beispielsweise 10%, 30% oder 50% Äthanol oder Methanol.

Die Verabfolgung des erfindungsgemäßen Extraktes kann oral, sublingual oder parenteral erfolgen. Das Arzneimittel kann in Form von Tabletten, Dragees, Tropfen, Granulat, Injektionslösung oder als Tee verabreicht werden. Bei der Herstellung des Arzneimittels können die üblichen pharmazeutischen Träger- und/oder Hilfsmittel Verwendung finden.

Das entsprechende Arzneimittel sollte einem Erwachsenen in einer Tagesdosis von 1 mg bis 5000 mg, vorzugsweise 10 mg bis 1000 mg, beispielsweise 30, 50, 100, 200 oder 300 mg Extrakt verabreicht werden.

Der erfindungsgemäße Extrakt kann dabei allein oder in Kombination mit anderen Pflanzenextrakten und/oder chemisch definierten Substanzen zur Herstellung des Arzneimittels dienen.

Im folgenden sind Beispiele von Extrakten aufgeführt, für die eine neuroprotektive Wirksamkeit im Tierexperiment belegt werden konnte.

## Beispiel 1

Es wurden 100 g *Bellidis perennis* flores 10 Tage mit 2 Liter eines 10% Äthanol/Wasser-Gemisches (v/v) bei Raumtemperatur mazeriert. Das Mazerat wurde filtriert, unter Vakuum eingedampft und anschließend lyophilisiert. Unter diesen Bedingungen erhielt man 25,1 g Lyophilisat.

## Beispiel 2

Es wurden 200 g *Bellidis perennis* flores mit 2 Liter eines 50% Methanol/Wasser-Gemisches (v/v) für 7 Tage bei Raumtemperatur mazeriert. Das Mazerat wurde filtriert, unter Vakuum eingedampft und anschließend lyophilisiert. Die Extraktausbeute betrug dabei 22,5 g.

## Beispiel 3

Es wurden 100 g oberirdischer Anteil aus *Bellis perennis* mit 2 Liter eines 10% Äthanol/Wasser-Gemisches (v/v) für 10 Tage bei Raumtemperatur mazeriert. Das Mazerat wurde filtriert, unter Vakuum eingedampft und anschließend lyophilisiert. Es wurden dabei 30,39 g Lyophilisat erhalten.

## Beispiel 4

4 g des nach Beispiel 1 bereiteten Extraktes wurden mit 10 ml Methanol versetzt. Der nicht lösliche Rückstand wurde erneut unter Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug hierbei 3,1 g.

## Einleitung

Eine zweifelsfrei klinisch belegte Behandlungsmöglichkeit des akuten apoplektischen Insults sowie anderer Erkrankungsbilder des zerebral-ischämischen Formenkreises existiert zur Zeit nicht. In den vorliegenden Untersuchungen konnte nun überraschenderweise eine neuroprotektive Wirksamkeit für Extrakte aus *Bellis perennis* gezeigt werden.

## Methode

Durch permanenten Verschuß der Arterias Cerebri Media bei der Maus wird eine fokale zerebrale Ischämie ausgelöst. Die Methode orientiert sich an dem Verfahren von Walsh et al. (J. Neurochem 49: 846—851, 1987).

NMRI-Mäuse (30—40 g) werden mit Tribromäthanol (500 mg/kg; i. p.) narkotisiert. In der Mitte zwischen Auge und Ohr wird linksseitig ein Hautschnitt geführt, die darunterliegende Temporalismuskulatur wird durchtrennt. Nach Trepanation der Schädeldecke wird die Dura mater eröffnet und die Arteria Cerebri Media durch Elektroagulation permanent verschlossen. Nach 48 Stunden wird das Tier erneut narkotisiert und nach i. p. Gabe von 0.5 ml einer 1% Neutralrotlösung dekapitiert. Das Gehirn wird entnommen und die Infarktoberfläche mit Hilfe eines Bildanalysesystems bestimmt. Die Infarktgröße wird dabei als absolute Größe (mm<sup>2</sup>) sowie als normierte Größe (% der Oberfläche des ipsilateralen Cortex) erfaßt.

Behandlung	Dosis (mg/kg)	n-Zahl	Infarktfläche (mm <sup>2</sup> ± SD)	Infarktfläche (% Cortex ± SD)
Kontrolle		23	25,32 ± 5,72	48,39 ± 10,02
Beispiel 1	20	22	19,86 ± 9,26*)	38,96 ± 18,76*)
Kontrolle		25	24,60 ± 5,58	47,70 ± 10,41
Beispiel 1	30	16	20,87 ± 6,05*)	39,97 ± 10,86*)
Kontrolle		24	27,16 ± 6,04	50,71 ± 11,24
Beispiel 1	50	16	22,04 ± 6,10*)	41,14 ± 11,31*)
Kontrolle		25	23,63 ± 5,82	44,04 ± 9,99
Beispiel 2	30	22	18,62 ± 7,20*)	34,81 ± 13,10*)
Kontrolle		13	24,47 ± 4,87	50,81 ± 7,83
Beispiel 3	20	11	18,12 ± 5,96*)	39,29 ± 9,24*)
Kontrolle		13	24,47 ± 4,87	50,81 ± 7,83
Beispiel 3	50	11	19,34 ± 7,03*)	37,91 ± 12,77*)
Kontrolle		22	23,05 ± 7,03	43,08 ± 12,94
Beispiel 4	30	21	18,87 ± 8,37*)	34,81 ± 14,41*)

Tabelle

Die Versuchstiere erhielten den jeweiligen Extrakt in der angegebenen Dosierung bzw. Vehikel 30 min vor und zusätzlich 4 und 24 Stunden nach Mediaverschuß. Die Infarktoberfläche aus n Versuchen wurde 48 Stunden nach dem Gefäßverschuß in mm<sup>2</sup> bzw. % ipsilateraler Cortex berechnet. Die Mittelwertdifferenzen wurden mit Hilfe des t-Test nach Student auf signifikante Unterschiede getestet.

\*) = p < 0,05

## Patentansprüche

1. Verwendung eines Extraktes aus *Bellis perennis* zur Behandlung einer Hypoxie.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung einer durch eine Ischämie, insbesondere zerebrale Ischämie, verursachten Hypoxie.

- Leerseite -